

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
13 de Septiembre de 2001 (13.09.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 01/66519 A2**

- (51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: C07D  
 (21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00081  
 (22) Fecha de presentación internacional:  
5 de Marzo de 2001 (05.03.2001)  
 (25) Idioma de presentación: español  
 (26) Idioma de publicación: español  
 (30) Datos relativos a la prioridad:  
P 200000625 7 de Marzo de 2000 (07.03.2000) ES  
 (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): J. URIACH & CIA S.A. [ES/ES]; Decano Bahí, 59-67, E-08026 Barcelona (ES).
- (72) Inventores; e  
 (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): BARTROLI ORPI, Javier [ES/ES]; Enric Gimenez, 16, E-08034 Barcelona (ES). ANGUITA LOPEZ, Manuel [ES/ES]; Rambla Volart, 85, E-08026 Barcelona (ES).  
 (74) Mandatario: ISERN JARA, Jaime; Avda. Diagonal, 463 bis 2, E-08036 Barcelona (ES).  
 (81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK

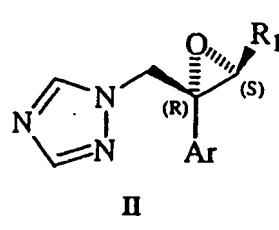
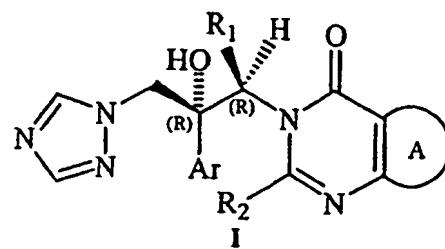
*[Continúa en la página siguiente]*

(54) Title: METHOD FOR PREPARING PYRIMIDONE DERIVATIVES WITH ANTIFUNGAL ACTIVITY

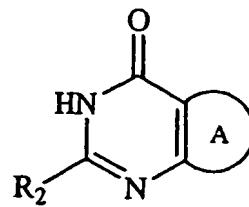
(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRIMIDONA CON ACTIVIDAD ANTIFUN-  
GICA



WO 01/66519 A2



II



III

(57) Abstract: The invention concerns a method for preparing pyrimidone derivatives of formula (I), characterized in that a compound of formula (II) is reacted with a compound of formula (III) in the presence of a base. Pyrimidone derivatives of formula (I) are useful as antifungal agents.

(57) Resumen: Procedimiento para la preparación de derivados de pirimidona de fórmula (I), caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base. Los derivados de pirimidona de fórmula (I) son útiles como agentes antifúngicos.



SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(84) **Estados designados (regional):** patente ARIPO (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente  
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

**Publicada:**

— *sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe*

*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

**Procedimiento para la preparación de derivados de pirimidona con actividad antifúngica.**

Sector de la técnica al que se refiere la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la 5 preparación de derivados de pirimidona con actividad antifúngica.

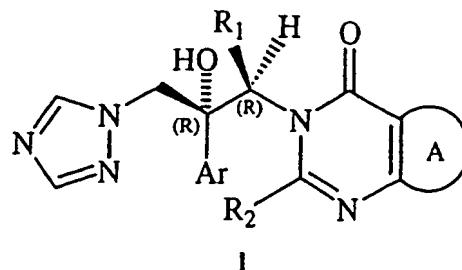
Descripción del estado de la técnica

En la solicitud de patente WO 97/05130 se describen una serie de 10 derivados de pirimidona con una potente actividad antifúngica. De entre los compuestos descritos en esta patente son preferidos aquellos compuestos ópticamente activos con una estereoquímica (*R,R*). Un compuesto especialmente preferido es la (*1R,2R*)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-quinazolin-4(*3H*)-ona, conocido en la literatura por las siglas UR-9825.

El procedimiento descrito hasta la fecha para preparar estos derivados de 15 pirimidona ópticamente activos presenta ciertos inconvenientes cuando se considera su aplicación a escala industrial. Se hace por tanto necesario encontrar un procedimiento alternativo para preparar estos derivados de pirimidona ópticamente activos y muy especialmente el UR-9825.

Descripción de la invención

20 Es objeto de la presente invención, pues, un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de pirimidona de fórmula general I,



25 en donde:

Ar representa fenilo o fenilo sustituido por uno o más grupos halógeno y/o trifluorometilo;

R<sub>1</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

R<sub>2</sub> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, o ciclopropilo;

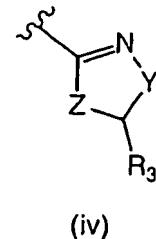
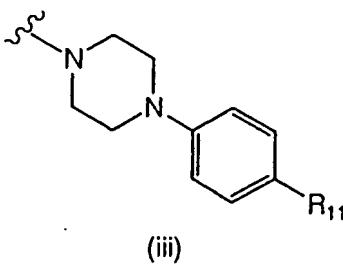
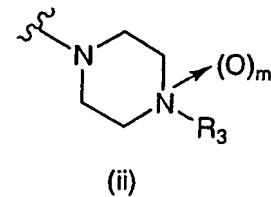
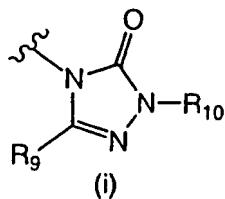
30 A representa un anillo de benceno o un anillo heterocíclico de 5 ó 6

miembros donde uno o más de los átomos del anillo están elegidos del grupo formado por N, O y S, donde estos anillos pueden estar opcionalmente fusionados a un anillo de benceno o a un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, y donde

- 5 A puede no hallarse sustituido o poseer 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes W en cualquiera de los anillos;

un grupo W representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, benciloxi, hidroximetilo, un grupo -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, un grupo -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, un grupo -CH<sub>2</sub>-OCO-R<sub>3</sub>, un 10 grupo -CO-R<sub>3</sub>, un grupo -COO-R<sub>3</sub>, un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, un grupo -C(=NR<sub>3</sub>)NHR<sub>6</sub>, un grupo -C(=NR<sub>6</sub>)OR<sub>3</sub>, y además uno de los grupos W puede representar también un grupo 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-tetrazolilo (opcionalmente sustituido por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, 4-morfolinilo-N-óxido, un grupo -X-R<sub>7</sub>, o un grupo de fórmula (i)-(iv):

15

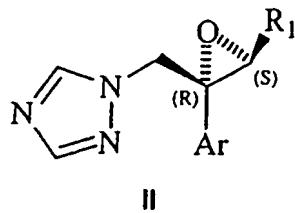


- 20 R<sub>3</sub> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo o arilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, donde arilo representa fenilo o fenilo sustituido por uno o más grupos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi ó C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi;

R<sub>4</sub> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, un grupo -COR<sub>3</sub> o un grupo -COCF<sub>3</sub>;

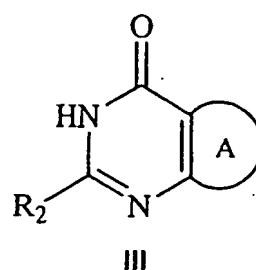
- R<sub>5</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;
- z representa 0, 1 ó 2;
- R<sub>6</sub> representa hidrógeno, -CONH<sub>2</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>NHR<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -OR<sub>3</sub>, -OCOR<sub>3</sub> ó -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-NH<sub>2</sub>;
- 5 X representa un enlace sencillo, -O-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>-, ó -C(=O)-;
- R<sub>7</sub> representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sub>8</sub>;
- R<sub>8</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi, halógeno, nitro, ciano, un grupo -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, un grupo -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, un grupo -CH<sub>2</sub>-OCO-R<sub>3</sub>, un grupo -CO-R<sub>3</sub>, un grupo -COO-R<sub>3</sub>, un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, un grupo -C(=NR<sub>3</sub>)NHR<sub>6</sub>, un grupo -C(=NR<sub>6</sub>)OR<sub>3</sub>, un grupo de fórmula (iv) o bien R<sub>8</sub> representa un grupo fenilo (opcionalmente sustituido por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi, halógeno, nitro o ciano);
- 10 15 R<sub>9</sub> representa hidrógeno o metilo;
- R<sub>10</sub> representa hidrógeno, isopropilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 2-butilo, 3-pentilo, 3-hidroxi-2-butilo, ó 2-hidroxi-3-pentilo;
- m representa 0 ó 1;
- R<sub>11</sub> representa halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi, nitro,
- 20 amino, ciano, o un grupo de fórmula (i);
- Y representa -CH<sub>2</sub>- ó -C(=O)-; y
- Z representa NH ó O;
- caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

25



30

donde R<sub>1</sub> y Ar tienen el significado anteriormente definido para la fórmula I, con un compuesto de fórmula III



5 donde A y R<sub>2</sub> tienen el significado anteriormente definido para la fórmula I, en presencia de una base.

En las definiciones anteriores, el término C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, como grupo o como parte de un grupo, significa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. En consecuencia, incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y *tert*-butilo.

- 10 Un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo por uno o más átomos de halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo o iodo), que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen trifluorometilo, triclorometilo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, iodometilo, difluorometilo, diclorometilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentacloroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-cloropropilo, 3,3-dicloropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentacloropropilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-clorobutilo, 4-fluorobutilo, 4-iodobutilo y 4-bromobutilo.
- 15 20 Un grupo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi significa un grupo derivado de la unión de un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo a un átomo de oxígeno de un grupo funcional éter. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *tert*-butoxi.

25 Un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen trifluorometoxi, fluorometoxi, 2-cloroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-iodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 3-cloropropoxi,

2,2,3,3-tetrafluoropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, y 4-clorobutoxi.

Halógeno representa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo arilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de 5 un átomo de hidrógeno de un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo por un grupo arilo, donde arilo tiene el significado definido anteriormente.

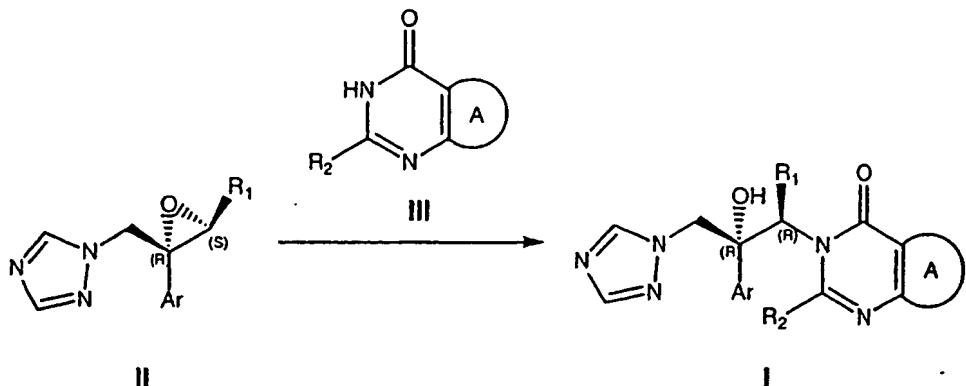
En una realización preferida, en el procedimiento de preparación objeto de la invención R<sub>2</sub> representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilo; Ar representa 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 10 2,4-difluorofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo o 4-clorofenilo; y A representa un anillo de benceno, que puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de benceno o a un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, o bien A representa un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros donde uno o más de dichos átomos del anillo están elegidos del 15 grupo formado por N, O y S y que puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de benceno, donde A puede no hallarse sustituido o poseer 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de tipo W en cualquiera de los anillos.

En una realización más preferida, R<sub>1</sub> representa metilo; R<sub>2</sub> representa hidrógeno; Ar representa 2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4- 20 (trifluorometil)fenilo o 4-clorofenilo; y A representa un anillo de benceno o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde A puede no hallarse sustituido o poseer 1, 2, 3 ó 4 grupos W.

En una realización aún más preferida, R<sub>1</sub> representa metilo; R<sub>2</sub> representa hidrógeno; Ar representa 2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo o 4-clorofenilo; A representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos W; y cada W representa independientemente halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi o ciano.

En una realización especialmente preferida, el procedimiento de la 30 invención se utiliza para preparar un compuesto de fórmula I que es la (1*R*,2*R*)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-quinazolin-4(3*H*)-ona (UR-9825) y comprende hacer reaccionar el (2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano con la 7-cloro-3*H*-quinazolin-4-ona en presencia de una base.

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I objeto de la invención se puede resumir en el siguiente esquema:



5

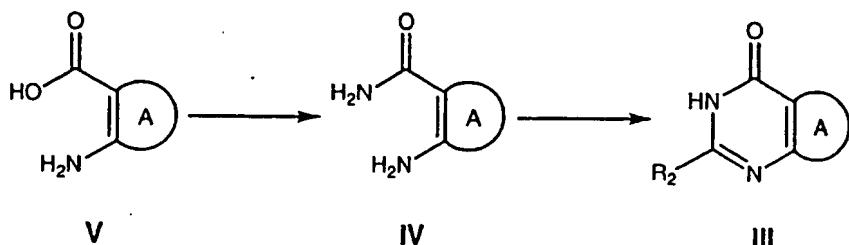
La reacción entre un epóxido de fórmula II y un compuesto de fórmula III se lleva a cabo en presencia de una base, tal como por ejemplo hidruro sódico, carbonato potásico, butil litio, hexametildisilazano sódico (NaHMDS), hexametildisilazano lítico (LiHMDS) ó hexametildisilazano potásico (KHMDs), en el seno de un disolvente adecuado, tal como un disolvente polar como una amida sustituida (p. ej. N-metilpirrolidona o dimetilformamida) o un éter (p. ej. tetrahidrofurano o dioxano), a una temperatura preferiblemente comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

El producto de fórmula I así obtenido puede aislarse de forma convencional y se puede purificar por los métodos habituales bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo por recristalización de un disolvente adecuado.

Los epóxidos de partida de fórmula II son compuestos conocidos y se pueden preparar por cualquiera de los métodos ya descritos, por ejemplo siguiendo el procedimiento descrito por Tasaka y cols. en *Chem. Pharm. Bull.* 1993, 41(6), 1035-1042.

Los compuestos de fórmula III se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula IV por reacción con un derivado reactivo de un ácido R<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, tal como su imidato de alquilo (por ejemplo el imidato de metilo o etilo), su amidina, su cloruro de ácido, su anhídrido o su trialquilortoéster, preferiblemente su amidina o trialquilortoéster, a una temperatura generalmente

por encima de los 50°C, según se muestra en el siguiente esquema:

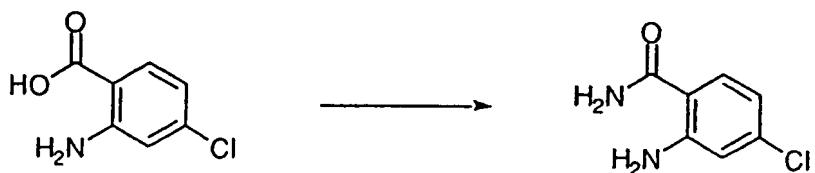


- 5        A su vez, los compuestos de fórmula IV son comerciales o se pueden preparar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo a partir de un ácido de fórmula V mediante tratamiento con hidróxido amónico en presencia de un agente acoplante adecuado, por ejemplo la diciclohexilcarbodiímidia, sólo o asociado al 1-hidroxibenzotriazol, en un disolvente polar, como una amida 10 sustituida (por ejemplo la N-metilpirrolidona o la dimetilformamida) o un éter (por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano), a una temperatura comprendida preferiblemente entre 0°C y los 100°C, o bien a partir del correspondiente nitrilo, por ejemplo un benzonitrilo, mediante hidrólisis en las condiciones habituales ampliamente conocidas por los expertos en la materia.
- 15      Los ácidos de fórmula V y de fórmula  $\text{R}_2\text{COOH}$  o derivados de los mismos son asequibles comercialmente, están ampliamente descritos en la bibliografía o bien pueden sintetizarse según métodos análogos a los descritos en la literatura, por ejemplo según se describe en Bartolí y cols. *J.Med.Chem.* 1998, 41, 1855-1868.
- 20      La invención se ilustra a continuación con los siguientes ejemplos, que no deben entenderse en ningún modo como limitativos del ámbito de la presente invención.

#### EJEMPLO 1

##### 2-Amino-4-clorobenzamida

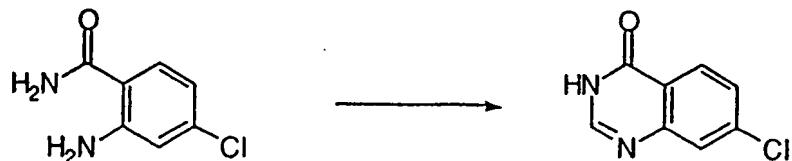
25



A una disolución de ácido 4-cloroantranílico (70 g, 0.41 mol) en dimetilformamida (700 mL) caliente (60°C) se añade diciclohexilcarbodiimida (93 g, 0.451 mol, 1.1 equiv), hidroxibenzotriazol hidrato (60.9 g, 0.451 mol, 1.1 eq) y 5 una disolución acuosa al 30% de hidróxido amónico (350 mL). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La urea formada se filtra y el filtrado se concentra. La mezcla resultante se distribuye entre acetato de etilo y una disolución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5%. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad para dar el 10 producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (58.1 g, 83%).

pf 179-180 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (MeOH) 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H, arom), 6.74 (d, J=2, 1H, arom), 6.53 (dd, J=2, J=8.5, 1H, arom). Análisis calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O: C 49.28; H 4.14; N 16.42. Encontrado: C 49.36; H 4.22; N 16.46.

15

EJEMPLO 27-Cloro-3*H*-quinazolin-4-ona

20 A una disolución de 2-amino-4-clorobenzamida (58 g, 0.34 mol) en *N*-metilpirrolidona (170 mL) caliente (60°C) se añade trietilortoformiato (151 g, 1.02 mol, 3 equiv) y una disolución 5*N* HCl en 1,4-dioxano (ca. 15 mL). La solución resultante se calienta a 110 °C durante 18 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfriá a temperatura ambiente, se añade sobre agua fría y se lleva a pH 7 con 25 una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El precipitado formado se filtra, se lava con agua abundante y se seca para dar el producto deseado en forma de sólido ligeramente beige (58 g, 94%).

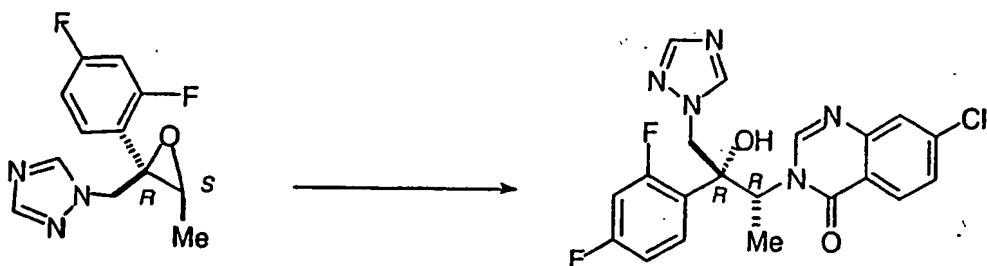
pf 253-256 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (MeOH) 8.19 (d, J=8.6Hz, 1H, arom), 8.10 (s, 1H, N=CH-N), 7.70 (d, J=2, 1H, arom), 7.54 (dd, J=2, J=8.6, 1H,

arom). Análisis calculado para C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O: C 53.21; H 2.79; N 15.51. Encontrado: C 53.46; H 2.77; N 15.48.

### EJEMPLO 3

#### (1*R*,2*R*)-7-Cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona (UR-9825)

5



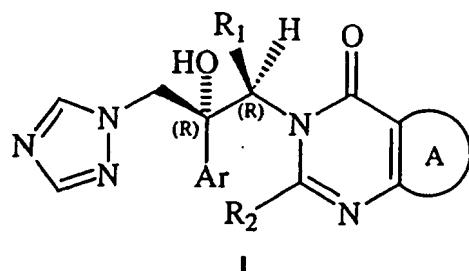
- A una disolución de (2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)methyl]oxirano (2,46 g, 9.8 mmol, obtenido según se describe en Tasaka y cols., *Chem.Pharm.Bull.* 1993, 41, 1035-1042) en *N*-metilpirrolidona (10 mL) se añade 7-cloro-3*H*-quinazolin-4-ona (1.77 g, 9.8 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.35 g, 9.8 mmol). La solución resultante se calienta a 80°C durante 3 días. La mezcla se enfriá a temperatura ambiente, se añade agua y se ajusta el pH a 7. La mezcla se extrae 10 con acetato de etilo (4x). La mezcla de fracciones orgánicas se lava con agua (4x), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. El filtrado se concentra a un volumen reducido y se deja cristalizar a 0°C. El producto resultante se filtra, seca 15 y se disuelve en etanol caliente (10 mL/g). Se filtra la parte insoluble, y el filtrado se añade entonces sobre agua fría (120 mL/g de UR-9825) con agitación. El precipitado resultante se filtra y seca a vacío (50 °C) para dar el producto deseado en forma de polvo blanco amorfó (3.1 g, 75%).
- pf 93-110 °C (amorfó); IR (KBr) ν 1675, 1601, 1554, 1498 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (TMS) 8.58 (s, 1H, N=CH-N), 8.26 (d, J=8.6Hz, 1H, arom), 8.11 (d, J=5.7, traza rotámero), 7.76 (s, 2H, triazol), 7.74 (d, J=5.3, 1H, arom), 7.5 (m, 2H, arom), 7.10 (s, traza rotámero), 6.9-6.7 (m, 2H, arom), 5.91 (dq, J<sub>d</sub>=2, J<sub>q</sub>=7, 1H, MeCH), 5.54 (d, J=2, 1H, OH), 5.15 (d, J=14.2 1H, CH(H)), 4.9-4.7 (m, traza rotámero), 4.30 (d, traza rotámero), 3.99 (d, J=14.2, 1H, CH(H)), 1.46 (d, J=6.9, traza rotámero), 1.29 (d, J=7, 3H, CHMe); GC/MS 224 (Tr-CH<sub>2</sub>COHAr,

$C_{10}H_8F_2N_3O$ ), 207 (grupo *N*-etilheterociclo,  $C_{10}HgClN_2O$ );  $[\alpha]D = -8.0^\circ$  (*c* 1,  $CHCl_3$ ). Análisis calculado para  $C_{20}H_{16}ClF_2N_5O_2$ : C 55.63; H 3.73; N 16.22. Encontrado: C 55.50; H 3.75; N 16.16.

## REIVINDICACIONES

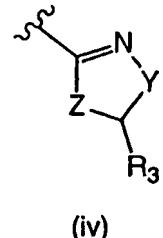
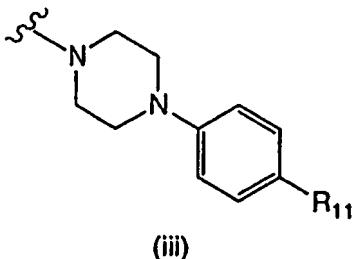
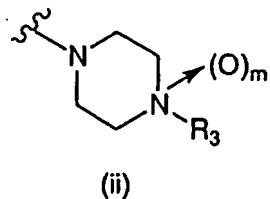
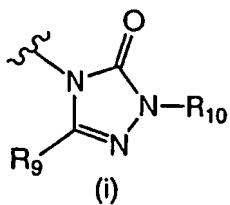
1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de pirimidona de fórmula general I,

5



en donde:

- Ar representa fenilo o fenilo sustituido por uno o más grupos halógeno y/o trifluorometilo;
- 10      R<sub>1</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;
- R<sub>2</sub> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, o ciclopropilo;
- A representa un anillo de benceno o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros donde uno o más de los átomos del anillo están elegidos del grupo
- 15      formado por N, O y S, donde estos anillos pueden estar opcionalmente fusionados a un anillo de benceno o a un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, y donde A puede no hallarse sustituido o poseer 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes W en cualquiera de los anillos;
- 20      un grupo W representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, benciloxi, hidroximetilo, un grupo -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, un grupo -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, un grupo -CH<sub>2</sub>-OCO-R<sub>3</sub>, un grupo -CO-R<sub>3</sub>, un grupo -COO-R<sub>3</sub>, un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, un grupo -C(=NR<sub>3</sub>)NHR<sub>6</sub>, un grupo -C(=NR<sub>6</sub>)OR<sub>3</sub>, y además uno de los grupos W puede representar
- 25      también un grupo 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-tetrazolilo (opcionalmente sustituido por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo), 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, 4-morfolinilo-N-óxido, un grupo -X-R<sub>7</sub>, o un grupo de fórmula (i)-(iv):



- 5        R<sub>3</sub> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo o arilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, donde arilo representa fenilo o fenilo sustituido por uno o más grupos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi ó C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi;
- R<sub>4</sub> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, un grupo -COR<sub>3</sub> o un grupo -COCF<sub>3</sub>;
- 10      R<sub>5</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;
- z representa 0, 1 ó 2;
- R<sub>6</sub> representa hidrógeno, -CONH<sub>2</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>NHR<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -OR<sub>3</sub>, -OCOR<sub>3</sub> ó -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-NH<sub>2</sub>;
- X representa un enlace sencillo, -O-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>-, ó -C(=O)-;
- 15      R<sub>7</sub> representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sub>8</sub>;
- R<sub>8</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi, halógeno, nitro, ciano, un grupo -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, un grupo -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, un grupo -CH<sub>2</sub>-OCO-R<sub>3</sub>, un grupo -CO-R<sub>3</sub>, un grupo -COO-R<sub>3</sub>, un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, un grupo -C(=NR<sub>3</sub>)NHR<sub>6</sub>, un grupo -C(=NR<sub>6</sub>)OR<sub>3</sub>, un grupo de fórmula (iv) o bien R<sub>8</sub> representa un grupo fenilo (opcionalmente sustituido por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi, halógeno, nitro o ciano);
- R<sub>9</sub> representa hidrógeno o metilo;

R<sub>10</sub> representa hidrógeno, isopropilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 2-butilo, 3-pentilo, 3-hidroxi-2-butilo, ó 2-hidroxi-3-pentilo;

m representa 0 ó 1;

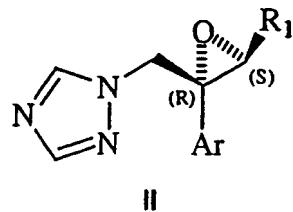
R<sub>11</sub> representa halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi, nitro, 5 amino, ciano, o un grupo de fórmula (i);

Y representa -CH<sub>2</sub>- ó -C(=O)-; y

Z representa NH ó O;

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

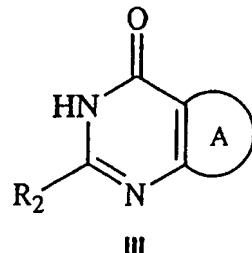
10



II

donde R<sub>1</sub> y Ar tienen el significado anteriormente definido para la fórmula I, con un compuesto de fórmula III

15



III

donde A y R<sub>2</sub> tienen el significado anteriormente definido para la fórmula I, en 20 presencia de una base.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1 donde R<sub>2</sub> representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilo; Ar representa 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo o 4-clorofenilo; y A representa un anillo de benceno, que puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de benceno o a un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, o bien 25 A representa un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros donde uno o más de A representa un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros donde uno o más de

dichos átomos del anillo están elegidos del grupo formado por N, O y S y que puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de benceno, donde A puede no hallarse sustituido o poseer 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de tipo W en cualquiera de los anillos.

- 5 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> representa metilo; R<sub>2</sub> representa hidrógeno; Ar representa 2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo o 4-clorofenilo; y A representa un anillo de benceno o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde A puede no hallarse sustituido o poseer 1, 2, 3 ó 4 grupos W.
- 10 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> representa metilo; R<sub>2</sub> representa hidrógeno; Ar representa 2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo o 4-clorofenilo; A representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos W; y cada W representa independientemente halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxi o ciano.
- 15 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula I es la (1*R*,2*R*)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona.
- 20 6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde la base es hidruro sódico, carbonato potásico, butil litio, hexametildisilazano sódico (NaHMDS), hexametildisilazano lítico (LiHMDS) ó hexametildisilazano potásico (KHMDS).
- 25 7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde la reacción se lleva a cabo en el seno de un disolvente polar.
- 30 8.- Un procedimiento según la reivindicación 7 donde el disolvente polar es una amida sustituida o un éter.
- 9.- Un procedimiento según la reivindicación 8 donde el disolvente es N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano.
- 10.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.
- 35 11.- Un procedimiento para la preparación de la (1*R*,2*R*)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona caracterizado porque comprende hacer reaccionar el (2*R*,3*S*)-2-(2,4-

difluorofenil)-3-metil-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano con la 7-cloro-3*H*-quinazolin-4-ona en presencia de una base.

12.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde el compuesto obtenido se purifica por recristalización.